



[EN BREF] ▶ Hépatite alcoolique aiguë sévère ▶ Syndrome métabolique et pression positive continue

Fafalios A, Ma J, Tan X, et al. A hepatocyte growth factor receptor (MET)-insulin receptor hybrid governs hepatic glucose metabolism. **Nat Med** 2011;17:1577-80.

Métabolisme hépatique du glucose

Les effets de l'insuline sur le métabolisme hépatique du glucose se font via le récepteur de l'insuline. Dans un travail récent publié dans *Nature Medicine*, une équipe américaine montre que ces effets peuvent aussi être médiés via la combinaison du récepteur de l'insuline avec un récepteur au facteur de croissance hépatocytaire, l'*hepatocyte growth factor* (HGF). Le récepteur MET est un récepteur à tyrosine kinase situé sur la membrane cellulaire et sensible au HGF. Il est proche sur le plan structurel du récepteur de l'insuline. Dans ce travail, ces auteurs montrent que le MET HGF régule le métabolisme en stimulant la captation du glucose par le foie et en inhibant la production hépatique de glucose. Le récepteur MET est essentiel pour une réponse insulino-hépatique optimale car il constitue un complexe hybride avec le récepteur de l'insuline et est responsable d'une signalisation maximale. Ces auteurs ont aussi constaté que ce système HGF-MET restaure la réponse à l'insuline dans un modèle de souris résistante à l'insuline.

Commentaire : il faut donc inclure ce nouvel acteur au modèle moléculaire dans la résistance hépatique à l'insuline. Reste maintenant à savoir si l'HGF et ce récepteur à HGF peuvent représenter des thérapeutiques potentielles dans le diabète de type 2. • PhCh

Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. **N Engl J Med** 2011;365:2277-86.

La pression positive continue réduit le syndrome métabolique chez les patients avec apnées obstructives du sommeil

Facteurs de risque cardiovasculaire qui peuvent agir de manière synergique, les apnées obstructives au cours du sommeil et le syndrome métabolique sont respectivement définis comme l'arrêt du flux respiratoire par obstruction des voies aériennes supérieures pendant le sommeil, et la conjonction d'anomalies biologiques telles qu'élévation anormale du taux d'insuline, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, obésité (principalement abdominale) et hyperglycémie.

La prévalence du syndrome métabolique au cours des apnées obstructives du sommeil est de l'ordre de 80 %. La pression positive continue (PPC) maintient la perméabilité des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, au moyen d'un masque relié à un dispositif délivrant une pression continue de l'air inspiré.

Une étude incluant 86 patients a été réalisée en Inde, en double aveugle, contre placebo, randomisée, croisée : les patients avec apnées obstructives (modérées à sévères) au cours du sommeil, et syndrome métabolique (87 %) ont reçu 3 mois de PPC puis 3 mois de PPC simulée, ou

vice-versa, avec un intervalle d'un mois entre les deux procédures.

Des composantes du syndrome métabolique comme la pression artérielle systolique et diastolique, l'hémoglobine glyquée, les triglycérides, les lipoprotéines de basse densité, le rapport lipoprotéine de haute densité/cholestérol total ont été améliorées de manière significative avec la pression positive continue. Au contraire, il n'a pas été observé de bénéfice de la PPC sur le taux de glucose à jeun, ou d'insuline, ou de résistance à l'insuline. L'indice de masse corporelle et la graisse sous-cutanée et viscérale ont diminué (mais pas la circonférence abdominale).

Au total, chez 20 % des patients avec apnées obstructives du sommeil et syndrome métabolique ayant reçu un traitement par pression positive continue, le syndrome métabolique a régressé en 3 mois.

L'adhésion à la procédure a été plus élevée chez les patients recevant la PPC que chez ceux où elle était simulée ; l'adhésion à la PPC simulée était plus importante lorsqu'elle était donnée en première procédure que lors-

qu'elle était donnée en seconde procédure, ce qui témoigne probablement du bénéfice subjectif ressenti.

Par extrapolation à partir des essais thérapeutiques montrant une diminution du risque coronarien et d'accident vasculaire cérébral avec la réduction de la pression artérielle et avec la diminution du taux de lipoprotéines de basse densité, les auteurs suggèrent un bénéfice clinique de la PPC qui pourrait entraîner une réduction du risque cardiovasculaire.

Commentaires : le diagnostic et le traitement du syndrome d'apnées du sommeil, outre l'amélioration symptomatique (hypersomnolence diurne notamment), peuvent entraîner une correction du syndrome métabolique associé. Le mécanisme peut en être trivial (diminution de la somnolence diurne et augmentation de l'activité physique après l'utilisation de PPC pendant la nuit) ou biopathologique (p. ex. par réduction des taux de leptine, hormone peptidique active sur la régulation des réserves de graisse, augmentée chez les patients avec apnées obstructives du sommeil). • JFC



Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. **N Engl J Med** 2011;365:1790-800.

Transplantation hépatique précoce pour hépatite alcoolique aiguë sévère

Les résultats de la transplantation hépatique pour cirrhose alcoolique sont bons, mais la plupart des équipes de transplantation exigent une période de 6 mois d'abstinence avant d'inscrire les malades sur la liste d'attente.

En cas d'hépatite alcoolique aiguë sévère, on peut, en appliquant le « score de Lille », identifier précocement une sous-population de malades ne répondant pas à la corticothérapie, dont la mortalité spontanée est de 70 % à 6 mois.

L'équipe de Lille a conduit une étude multicentrique franco-belge, ouverte, chez 26 malades hospitalisés pour une première poussée d'hépatite alcoolique sévère (score de Maddrey [combinaison la bilirubinémie et le taux de prothrombine] > 32, preuve histologique), révélant la maladie hépatique, ne répondant pas à la corticothérapie (score de Lille restant > 0,45 à 7 jours ou score MELD continuant à augmenter). Les malades devaient avoir un bon soutien familial, ne pas avoir d'antécédents

somatiques ou psychiatriques sévères, et s'engager à une abstinence à vie. Le processus de sélection impliquait les proches et l'ensemble de l'équipe soignante incluant infirmières, médecins, addictologues, anesthésistes et chirurgiens.

Les malades furent inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique après 13 jours (médiane) et furent transplantés 9 jours plus tard (médiane) avec un foie de donneur décédé. Ils représentaient environ 2 % de l'ensemble des malades hospitalisés pour hépatite alcoolique aiguë sévère, et 3 % de l'ensemble des transplantations hépatiques.

La survie à 6 mois était de $77 \pm 8\%$, significativement meilleure que celle de 26 sujets témoins appariés prospectifs non transplantés ($23 \pm 8\%$, $p < 0,001$), 90 % des décès des non-transplantés survenant dans les 2 premiers mois. Les 6 décès post-transplantation

étaient dus 5 fois à une infection dont 4 aspergilloses. La survie actuarielle à 2 ans était de $71 \pm 9\%$.

La survie des malades transplantés était également significativement supérieure à celle de 69 témoins appariés non répondeurs à la corticothérapie, mais similaire à celle de 92 témoins répondeurs appariés (témoins rétrospectifs tirés au sort dans la base de données de Lille). À 6 mois, aucun malade n'avait repris d'alcool, mais à 2-3 ans, 3 malades en avaient repris, dont 2 régulièrement.

Commentaires : cette remarquable étude établit la faisabilité et l'excellente efficacité de la transplantation hépatique dans des conditions particulièrement difficiles, chez des malades hautement sélectionnés, qui doivent donc aujourd'hui être rapidement transférés dans un centre de transplantation sans attendre les 6 mois d'abstinence exigés jusqu'ici. • AP

Nguyen-Khac E, Thévenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. **N Engl J Med** 2011;365:1781-9.

N-acétylcystéine : une adjonction utile aux corticoïdes dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère ?

La N-acétylcystéine (NAC), précurseur du glutathion (dont les hépatocytes manquent en cas d'hépatite alcoolique aiguë), a des propriétés antioxydantes, est le traitement de choix de l'intoxication au paracétamol, et s'est montrée efficace au cours des hépatites fulminantes, quelle que soit leur cause.

L'équipe d'Amiens a conduit une étude multicentrique française (11 centres), randomisée, contrôlée, ouverte, chez 180 malades (dont 174 finalement analysables en intention de traiter) ayant une hépatite alcoolique aiguë sévère (score de Maddrey [combinaison la bilirubinémie et le taux de prothrombine] > 32, preuve histologique) traités par 40 mg/j de prednisolone 28 jours *per os*; après tirage au sort, la moitié recevait une perfusion de N-acétylcystéine (150 mg/kg/250 mL de glucosé 5 % [G5 %] en 30 min, puis 50 mg/kg/500 mL G5 % 4 heures, puis 100 mg/kg/1 L G5 % 16 heures, puis 100 mg/kg/1 L G5 %/j 4 jours), l'autre moitié recevant 1 litre de G5 % par jour pendant 5 jours.

Les deux groupes étaient initialement comparables, sauf pour la gamma glutamyltransférase, plus élevée dans le groupe NAC.

À 6 mois, la mortalité était de 38 % sous prednisolone seule, et de 27 % dans le groupe NAC ($p = 0,07$); la différence de mortalité était significative à 1 mois (24 vs 8 %, $p = 0,006$), limite à 3 mois (34 vs 22 %, $p = 0,06$). Les causes de mortalité étaient similaires, sauf pour les syndromes hépato-rénaux, plus fréquents sous

prednisolone seule (22 vs 9 %, $p = 0,02$). Il y eut cependant 5 ruptures de varices œsophagiennes sous traitement combiné, contre une seule sous prednisolone seule, et on sait que la N-acétylcystéine peut faire beaucoup vomir. La baisse de la bilirubinémie à J7 et à J14 était prédictive de survie, et plus fréquemment obtenue sous traitement combiné.

Commentaires : encore un bel essai français, avec une conclusion cependant incertaine. La significativité n'est pas obtenue pour le critère principal de jugement (survie à 6 mois), ce qui peut être dû à l'absence d'efficacité supplémentaire de la N-acétylcystéine, à une efficacité plus faible que prévu dans le calcul d'effectif (on avait prévu une réduction supplémentaire de 20 %, on a observé 11 %), ou à un vice caché de la randomisation. Cette dernière hypothèse n'est pas impossible, notamment parce qu'on ne sait rien de la fréquence ni de l'intensité de la consommation de paracétamol chez les malades de cet essai; on sait qu'elle est habituelle, et qu'elle peut entraîner des insuffisances hépatiques sévères à doses « thérapeutiques » chez les malades ayant une maladie alcoolique du foie.

En attendant le prochain essai nécessaire pour affirmer le bénéfice du traitement combiné, en l'absence d'effets indésirables importants, la tentation est forte d'administrer de la N-acétylcystéine en plus de la prednisolone. • AP